

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дроговоз

УДК 615.015.23:615.21/26:577.175.14

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АНТИДЕПРЕСИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ РЕКОМБІНАНТНОГО АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1

К.Г.Щокіна, С.Ю.Штриголь, О.М.Іщенко, І.П.Бухтіярова

Національний фармацевтичний університет

Науково-дослідний інститут особливо чистих біопрепаратів, м. Санкт-Петербург, Росія

Визначено, що за антидепресивною дією на моделі резерпінової депресії рекомбінантний антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1) не поступається іміпраміну за впливом на блефароптоз та достовірно переважає його за впливом на гіпотермію, тобто діє на рівні референс-препарату. АРІЛ-1 подібно до іміпраміну збільшує в головному мозку мишей вміст адреналіну та норадреналіну та виявляє слабку тенденцію до збільшення рівня серотоніну. Під впливом АРІЛ-1, на відміну від іміпраміну, церебральний рівень дофаміну не змінюється. На тлі АРІЛ-1, який виявляє стреспротекторну та антидепресивну активність, спрямованість змін рівня церебральних моноамінів і кореляційних зв'язків між вмістом окремих катехоламінів наближається до змін під впливом іміпраміну.

Характерними складовими існування людства в третьому тисячолітті є складні соціально-економічні умови, прискорення темпу життя, постійна психоемоційна напруга, невпевненість у майбутньому [7]. Вплив цього складного комплексу негативних факторів на організм людини протягом тривалого часу сприяє розвитку невротичних розладів, які часто супроводжуються пригніченим настроєм, втратою інтересу до життя, підвищеною втомлюваністю, зниженням працездатності, дратівливістю, неспокоєм, невмотивованими страхами [3]. Саме тому депресія сьогодні є одним з найпоширеніших захворювань. Згідно з даними ВООЗ понад 5% населення планети (приблизно 200 млн осіб) страждає на депресії, і ця кількість збільшується з кожним роком [10].

Загальним у механізмі дії сучасних антидепресантів є їхнє втручання в обмін церебральних моноамінів (норадреналіну, серотоніну, дофаміну). Активність моноамінергічних процесів підвищується за рахунок пригнічення моноаміноокси-

дази (МАО), впливу на зворотне захоплення моноамінів, посилення вивільнення медіаторів з пресинаптичних мембран [1, 11, 12].

Основними показаннями до застосування антидепресантів є депресивні розлади різної етіології, в тому числі при маніакально-депресивному психозі, шизофренії, органічних захворюваннях нервової системи. Але в останні десятиріччя показання до застосування антидепресантів значно розширилися: їх почали використовувати в комплексній терапії алкоголізму та наркоманії, для лікування неврозів (фобій, нав'язливих станів, панічних розладів) і порушень сну, енурезу, нервової анорексії та булімії, каталепсії, у хворих із хронічним больовим синдромом, при невралгіях, діабетичній невропатії, в комплексній терапії виразкової хвороби шлунка та 12-палої кишки та інших захворювань [1, 10]. Тому існує значна потреба в лікарських препаратах, які чинять антидепресивну, стреспротекторну дію. Отже, створення нових препаратів із подібною фармакологічною активністю є актуальним завданням медицини та фармації.

В останні роки значного розвитку набув напрямок досліджень, пов'язаний із вивченням взаємодії імунної, нервової та ендокринної систем. Доведено, що цитокіни, як і інтерлейкін-1 (ІЛ-1), інтерлейкін-2, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини, здатні регулювати функції ЦНС [4-6, 15]. Наявні дані, що свідчать про можливу участь ІЛ-1 у розвитку депресивних станів [5, 6, 9, 14].

Мета дослідження — експериментальне вивчення антидепресивних властивостей рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1), а також визначення впливу АРІЛ-1 на рівень нейромедіаторів головного мозку експериментальних тварин. В якості об'єкта дослідження використано АРІЛ-1, отриманий у Санкт-Петербурзькому НДІ ОЧБП.

Таблиця 1

Вплив АРІЛ-1 та іміпраміну на гіпотермію і блефароптоз на моделі резерпінової депресії у щурів

Група	Температура тіла, °С		Зниження температури, °С / %	Блефароптоз, бали
	вихідна	після резерпіну		
Контрольна патологія (n=7)	37,10±0,03	35,70±0,11*	1,3±0,1 / 3,6±0,3	2,43±0,28
АРІЛ-1, 15 мг/кг (n=7)	37,10±0,03	36,60±0,10*/**	0,4±0,1**/** / 1,2±0,3**	1,71±0,28**
Іміпрамін, 25 мг/кг (n=6)	37,10±0,03	36,20±0,19*/**	0,9±0,1** / 2,3±0,6	1,33±0,16**

Примітки: * — достовірно відносно вихідного стану ($p < 0,05$); ** — достовірно відносно контрольної патології ($p < 0,05$); *** — достовірно відносно іміпраміну ($p < 0,05$).

Матеріали та методи

Антидепресивну дію АРІЛ-1 вивчали на моделі резерпінової депресії, яку відтворювали у щурів шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення резерпіну в дозі 4 мг/кг. Депресогенний ефект резерпіну оцінювали через 7 год за наступними показниками: блефароптоз та зниження температури тіла тварин. Блефароптоз оцінювали в балах (0 — відсутність птозу верхньої повіки, 1 — закриття ока на 1/2, 2 — закриття ока більш ніж на 1/2, 3 — повне закриття ока). Температуру тіла визначали за допомогою термометра в прямій кишці [8].

АРІЛ-1 вводили підшкірно в дозі 15 мг/кг. В якості препарату порівняння обрано широко вживаний антидепресант іміпрамін (Melipramin, "Egis", Угорщина) в дозі 25 мг/кг [8]. Досліджувані речовини вводили в профілактичному режимі протягом попередніх трьох діб, останній раз — за 30 хв до резерпіну.

Для з'ясування впливу АРІЛ-1 на рівень моноамінів досліджували тканину головного мозку мишей, яким вводили АРІЛ-1 у дозі 15 мг/кг підшкірно, а також препарат порівняння іміпрамін (Melipramin, "Egis", Угорщина, 25 мг/кг) протягом 4 діб, останнє введення за 30 хв до вилучення мозку. Евтаназію тварин виконували шляхом дислокації шийних хребців, вилучали головний мозок при температурі 0-2°C, до аналізу зберігали при температурі -90°C. У тканині головного мозку мишей кількісно визначали вміст серотоніну, дофаміну, норадреналіну та адреналіну методом імуноферментного аналізу, для чого використовували стандартні набори Serotonin-ELISA та TriCat-ELISA ("IBL International", Німеччина).

В дослідженнях використано 20 білих щурів-самців масою 200-230 г та 22 білі безпородні миші-самці масою 18-22 г. Для статистичної оброб-

ки використовували t-критерій Стьюдента та кореляційний аналіз Спірмена за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009. Статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм t Стьюдента, внутрішньогрупових — за парним критерієм Вілкоксона.

Результати та їх обговорення

Кількісні результати досліджень наведені в табл. 1-2 та на рис. 1-3.

Вихідна температура тіла щурів в усіх групах була однаковою та становила в середньому 37,1°C. Введення резерпіну призвело до достовірного зниження температури тіла щурів групи контрольної патології в середньому на 1,3°C, що склало 3,6% від вихідного показника. Профілактичне введення досліджуваних препаратів сприяло достовірному зменшенню гіпотермії. Так, під дією АРІЛ-1 температура знизилась на 0,4°C (1,2%), під впливом іміпраміну — на 0,9°C (2,3%). За впливом на гіпотермію АРІЛ-1 достовірно переважає дію референс-препарату.

Резерпін також сприяв розвитку типового блефароптозу, який в групі контрольної патології складав 2,43 бали. Під впливом АРІЛ-1 вираженість блефароптозу достовірно знизилась до 1,71 бала, під дією іміпраміну — до 1,33 бала. Достовірних відмінностей між групами АРІЛ-1 та іміпраміну за ступенем блефароптозу не зафіксовано.

Результати дослідження рівня моноамінів у лобному мозку експериментальних тварин наведені в табл. 2. У досліджуваних групах достовірних змін у рівні концентрації серотоніну не спостерігалось. Так, на тлі АРІЛ-1 цей показник був лише на 4,3% вище, ніж у контролі, на тлі іміпраміну — на 4,6% нижче.

Аналіз дії АРІЛ-1 та іміпраміну порівняно з інтактним контролем виявив, що іміпрамін сприяв збільшенню рівня дофаміну на 22,1%, АРІЛ-1

Таблиця 2

Порівняльний вплив АРІЛ-1 та іміпраміну на рівень моноамінів головного мозку мишей

Група	Серотонін, нг/г	Дофамін, нг/г	Норадреналін, нг/г	Адреналін, нг/г
Інтактний контроль (n=11)	227,6±5,7	52,5±1,9	59,1±3,4	53,7±1,9
АРІЛ-1 15 мг/кг (n=6)	237,4±6,0	51,4±5,8	68,9±2,5*	62,8±3,0*
Іміпрамін 25 мг/кг (n=5)	215,7±1,6	64,6±6,3	65,5±3,1	64,5±4,2*

Примітка: * — достовірно відносно інтактного контролю ($p < 0,05$).

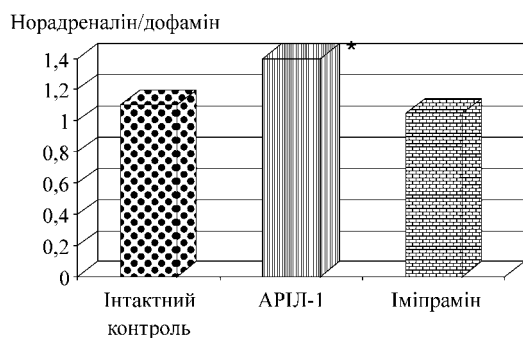


Рис. 1. Порівняльний аналіз АРІЛ-1 та іміпраміну за співвідношенням норадреналін/дофамін у головному мозку мишей. Примітка: * — достовірні відмінності з інтактним контролем ($p < 0,05$).

не змінював вміст дофаміну, але достовірно підвищував рівень норадреналіну та адреналіну на 16,6% та 16,9% відповідно. На тлі іміпраміну рівень норадреналіну та особливо адреналіну також зростав.

Оскільки важливе значення в нейрохімічних процесах має не тільки абсолютний рівень медіаторів, але й співвідношення між ними, обчислювали коефіцієнт норадреналін/дофамін. Цей показник дозволяє оцінити інтенсивність обігу катехоламінів, оскільки норадреналін в адренергічних нейронах утворюється саме з дофаміну [2].

На тлі АРІЛ-1 співвідношення вмісту норадреналіну та дофаміну порівняно з інтактним контролем достовірно ($p < 0,05$) збільшилось (рис. 1). На відміну від АРІЛ-1 іміпрамін виявив тенденцію до зниження цього співвідношення. Ці дані дозволяють припустити, що АРІЛ-1 більшою мірою, ніж іміпрамін впливає на обіг катехоламінів в головному мозку тварин. Такі властивості притаманні багатьом засобам, що виявляють антидепресивну активність [2].

Як відомо, норадреналін синтезується в головному мозку з дофаміну, адреналін частково теж може утворюватися з норадреналіну в головному мозку [12, 16]. Для з'ясування взаємозв'язку між рівнями дофаміну та норадреналіну обчислювали коефіцієнт кореляції Спірмена (рис. 2), який складав: 0,44 (контроль), 0,80 (АРІЛ-1), 0,90 (іміпрамін).

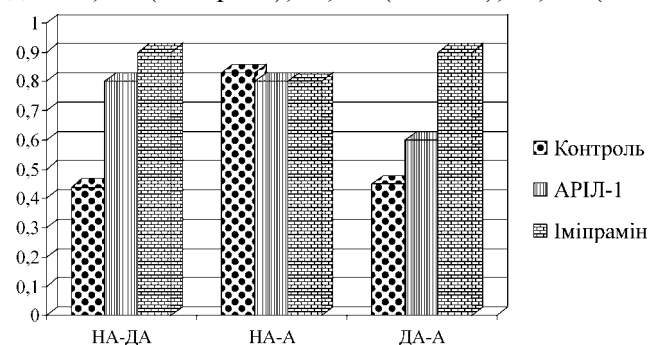


Рис. 2. Рівень кореляції (за коефіцієнтом Спірмена) між вмістом церебральних катехоламінів під впливом АРІЛ-1 та іміпраміну в мишей.

Примітки: НА-ДА — кореляція між рівнем норадреналіну та дофаміну; НА-А — кореляція між рівнем норадреналіну та адреналіну; ДА-А — кореляція між рівнем адреналіну та дофаміну.

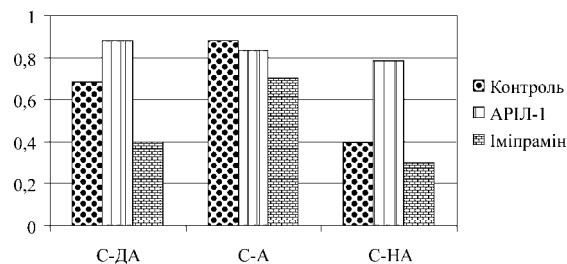


Рис. 3. Рівень кореляції (за коефіцієнтом Спірмена) між вмістом церебрального серотоніну та катехоламінів під впливом АРІЛ-1 та іміпраміну в мишей.

Примітки: С-ДА — кореляція між рівнем серотоніну та дофаміну; С-А — кореляція між рівнем серотоніну та адреналіну; С-НА — кореляція між рівнем серотоніну та норадреналіну.

Тобто під дією обох препаратів спостерігалось достовірне підсилення взаємозв'язку між вмістом дофаміну та норадреналіну. У парі норадреналін-адреналін коефіцієнт кореляції складав: 0,83 (контроль), 0,80 (АРІЛ-1), 0,80 (іміпрамін). Також спостерігалась тенденція до посилення зв'язку між дофаміном та адреналіном, коефіцієнт кореляції становив 0,45 (контрольні тварини), 0,60 (АРІЛ-1), 0,90 (іміпрамін). Імовірно, процеси обігу катехоламінів в головному мозку під впливом цих препаратів перебігають більш спряжено.

Між вмістом серотоніну та катехоламінів у контрольній групі існує додатковий зв'язок (рис. 3). На тлі АРІЛ-1 він посилюється в парах серотонін-дофамін і особливо серотонін-норадреналін та залишається майже незмінним у парі серотонін-адреналін. Під впливом іміпраміну відбуваються протилежні зміни. Дати їх вичерпну інтерпретацію навряд чи можливо, але вони свідчать про специфічне втручання АРІЛ-1 у спряженість нейрохімічних процесів.

До механізмів психотропної активності багатьох препаратів долучається вплив на обмін нейромедіаторів та/або нейромодуляторів головного мозку. Так, трициклічні антидепресанти зменшують зворотне нейрональне захоплення норадреналіну. Це викликає накопичення медіатора та посилення адренергічного впливу [13]. Адреносенсibiliзуювальною здатністю антидепресантів пояснюється активація моторики та їх стимулювальна, психоаналептична дія. Встановлена здатність АРІЛ-1 підвищувати церебральний вміст катехоламінів, а саме норадреналіну та адреналіну, а також, можливо, спряженість катехоламінівних процесів свідчить про його адренотропну активність. Накопичення двох зазначених катехоламінів, які стимулюють адренергічну нейротрансмісію, відповідає стимулювальному характеру впливу АРІЛ-1 на ЦНС. Спільні риси характеру змін вмісту даних медіаторів на тлі класичного антидепресанта іміпраміну, ймовірно, пояснюють співпадіння його специфічного ефекту з дією АРІЛ-1. Отже, збільшення рівня адреналіну та норадреналіну, збільшення співвідношення норадреналін/дофамін та спряженості катехоламінівних

процесів у головному мозку можна вважати однією з ланок механізму психотропної дії АРІЛ-1. Але вплив АРІЛ-1 на нейромедіаторні процеси потребує подальшого вивчення, тим більше що за характером спряженості серотонін- та катехоламініргічних процесів він відрізняється від аналога за психотропними ефектами іміпраміну.

ВИСНОВКИ

1. На моделі резерпінової депресії у шурів АРІЛ-1 чинить антидепресивний ефект. Він не поступається іміпраміну за впливом на блефароптоз та достовірно переважає його за впливом на гіпотермію, тобто діє на рівні референс-препарату.

2. АРІЛ-1 подібно до іміпраміну збільшує в головному мозку вміст адреналіну та норадреналіну і виявляє слабку тенденцію до збільшення рівня серотоніну.

3. Під впливом АРІЛ-1, на відміну від іміпраміну, церебральний рівень дофаміну не змінюється.

4. На тлі АРІЛ-1, який виявляє антидепресивну активність, спрямованість змін рівня церебральних моноамінів і кореляційних зв'язків між вмістом окремих катехоламінів (але не серотоніну і катехоламінів) наближається до змін під впливом іміпраміну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреев Б.В. // *Мир медицины*. — 1998. — №1-2. — С. 22-24.
2. Арушанян Э.Б., Эбелькьян К.С. // *Эксперимент. и клин. фармакол.* — 1995. — Т. 58, №6. — С. 14-16.
3. Вознесенская Т.Г. // *Практикующему неврол.* — 2007. — №2 (12). — С. 43-49.
4. Данн А., Визорек М., Свиргил А. *Механизмы сигнальной трансдукции цитокинов в мозге / Мат. Междунар. симпоз. "Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии"*, Санкт-Петербург, Россия, 16-19 июня 2009 г. — С. 243-245.
5. Катафучи Т. *Нейромодулирующее действие и механизмы цитокин-индуцированной супрессии медиальных преоптических нейронов / Матер. Междунар. симпоз. "Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии"*, Санкт-Петербург, Россия, 16-19 июня 2009 г. — С. 19.
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. *Цитокины*. — С.Пб.: ООО "Изд-во Фолиант", 2008. — 552 с.
7. *Масштаб неврологических и психиатрических проблем в последнем десятилетии XX века и тенденции их будущего развития в свете статистическо-эпидемиологических данных ВОЗ // Журн. неврол. и психиатрии*. — 1999. — №1. — С. 56-63.
8. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. — М.: ЗАО "ИИА "Ремедиум", 2009. — 398 с.
9. Симбирцев А.С. // *Цитокины и воспаление*. — 2004. — Т. 3, №2. — С. 16-22.
10. Смулевич А.Б. *Депрессии в общей медицинской практике*. — М.: МИА, 2000. — 160 с.
11. *Сучасна діагностика і лікування в неврології та психіатрії / За ред. проф. Т.С.Мищенко, проф. В.С.Підкоритова. Довідник лікаря "Невролог-психіатр"*. — К.: Доктор-Медіа, 2008. — С. 624.
12. Ciaranello R.D., Barchas R.E., Byers G.S. et al. // *Nature*. — 1969. — Vol. 221(5178), Jan 25. — P. 368-369.
13. Damberg M., Ekblom J., Oreland L. // *Life Sci*. — 2000. — Vol. 68 (6), Dec 29. — P. 669-78.
14. Hallegua D.S., Weisman M.H. // *Ann. Rheum. Dis*. — 2002. — №61 (11). — P. 960-967.
15. Parry-Jones A.R., Liimatainen T., Kauppinen R.A. et al. // *Magn. Reson. Med*. — 2008. — №59. — P. 1239-1249.
16. Torda C. // *Br. J. Pharmacol.* — 1977. — Vol. 61 (1). — P. 5-8.

УДК 615.015.23:615.21/26:577.175.14

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНЫХ СВОЙСТВ РЕКОМБИНАНТНОГО АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1

Е.Г.Щекина, С.Ю.Штрыголь, А.М.Ищенко, И.П.Бухтиярова
Установлено, что по антидепрессивному действию на модели резерпиновой депрессии рекомбинантный антагонист рецепторов интерлейкин-1 (АРИЛ-1) не уступает имипраміну по влиянию на блефароптоз и достоверно превосходит его по влиянию на гипотермию, то есть действует на уровне референс-препарата. АРИЛ-1 подобно имипраміну увеличивает в головном мозге мышей содержание адреналина и норадреналина и проявляет слабую тенденцию к увеличению уровня серотонина. Под влиянием АРИЛ-1, в отличие от имипрамина, церебральный уровень дофаміна не изменяется. На фоне АРИЛ-1, который проявляет стресспротекторную и антидепрессивную активность, направленность изменений уровня церебральных моноаминов и корреляционных связей между содержанием отдельных катехоламинов приближается к изменениям под влиянием имипрамина.

UDC 615.015.23:615.21/26:577.175.14

THE EXPERIMENTAL STUDY OF ANTIDEPRESSIVE PROPERTIES OF THE RECOMBINANT ANTAGONIST OF INTERLEUKIN-1 RECEPTORS

K.G.Shchokina, S.Yu.Shtrygol, O.M.Ishchenko, I.P.Bukhtiyarova
It has been found that the recombinant antagonist of interleukin-1 (ARIL-1) receptors does not yield to imipramine in the antidepressant action on the reserpine depression model by the action on blepharoptosis and it authentically exceeds imipramine in the action on hypothermia, i.e. it acts on the level of reference-medicine. Like imiptamine ARIL-1 increases the content of adrenalin and norepinephrine in mice brain and shows a weak tendency to increase of the level of serotonin. Unlike imipramine, the cerebral level of dopamine does not change under the influence of ARIL-1. On the background of ARIL-1, which reveals the stress-protective and antidepressant activity, the direction of changes of the level of cerebral monoamines and correlated relationships between the content of separate catecholamines approaches to the changes under the influence of imipramine.